PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6: WO 99/49845 (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: A61K 9/00, 47/02 **A1** (43) Internationales 7. Oktober 1999 (07.10.99) Veröffentlichungsdatum:

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/01948

(22) Internationales Anmeldedatum:

23. März 1999 (23.03.99)

(30) Prioritätsdaten:

98105568.4

27. März 1998 (27.03.98)

EP

(71) Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder: TÜRCK, Dietrich; Königstrasse 55, D-89077 Ulm (DE), SCHMELMER, Veit; Hühnerfeldstrasse 24, D-88400 Biberach (DE).

(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter, Boehringer Ingelheim GmbH, Patentabteilung, D-55216 Ingelheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: PERORAL ACTIVE AGENT SUSPENSION

(54) Bezeichnung: PERORALE WIRKSTOFF-SUSPENSION

(57) Abstract

The invention relates to peroral suspensions of NSAID-type pharmaceutical active agents, especially the anti-rheumatic agent meloxicam. These suspensions are stabilised by introducing small quantities of highly disperse silicon dioxide with the help of strong shear forces and adding small quantities of hydrophilic polymers, forming a three-dimensional siloid structure. The invention also relates to a method for producing the inventive active agent suspensions.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft peroral applizierbare Suspensionen pharmazeutischer Wirkstoffe vom NSAID-Typ, insbesondere des Antirheumatikums Meloxicam, die durch Eintragen geringer Mengen von hochdispersem Siliciumdioxid mit Hilfe hoher Scherkräfte und Zusatz geringer Mengen von hydrophilen Polymeren unter Ausbildung einer dreidimensionalen Siloidstruktur stabilisiert werden sowie ein Verfahren zu deren Herstellung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Моласо	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
ВВ	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
ВЈ	Benin	1E	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JР	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Victnam
СН	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
Cυ	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
cz	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		
]							

Perorale Wirkstoff-Suspension

1. Einleitung

Die vorliegende Erfindung betrifft peroral applizierbare Suspensionen pharmazeutischer Wirkstoffe vom NSAID-Typ (nonsteroidal-antiinflammatory drugs), insbesondere jedoch des Antirheumatikums Meloxicam, sowie ein Verfahren zu deren Herstellung.

2. Problemstellung

Bei der per os-Applikation von Arzneistoffen finden unterschiedliche Arzneiformen Anwendung. So werden neben festen, einzeldosierten Formen wie beispielsweise Tabletten, Hartu. Weichgelatinekapseln auch flüssige Formen wie beispielsweise Lösungen und Säfte verabreicht, bei denen sich die zu verabreichende Dosis über das Applikationsvolumen einstellen läßt.

Lösungen und Säfte bieten dabei den Vorteil, daß sie auch von Patienten, die mit der Einnahme fester, einzeldosierter Formen Schwierigkeiten haben (z.B. Kinder, ältere Patienten), leicht und sicher eingenommen werden können. Für die Anwendung im Veterinärbereich bieten flüssige Darreichungsformen vorteilhaft einfache Dosierungsmöglichkeiten.

Hierbei ist jedoch zu beachten, daß selbst bei gleicher Dosierung und gleichem Applikationsweg die Wirkung ein und desselben Arzneistoffs unterschiedlich sein kann. Diese Unterschiede bewirken, daß der für einen Arzneistoff in einer bestimmten Zubereitung klinisch nachgewiesene therapeutische Effekt mit einer anderen Zubereitung desselben Arzneistoffs nicht zu erzielen ist, mithin innerhalb der Therapie nicht einfach die eine gegen die andere Zubereitung ausgetauscht werden kann. Solche therapeutisch nicht gleichwertigen Zube-

reitungen bezeichnet man als "nicht bioäquivalent". Für die p.o.-Applikation von Arzneiformen gilt, daß der Arzneistoff aus flüssigen Zubereitungen, insbesondere Lösungen, meist schneller resorbiert wird als aus Tabletten oder Kapseln und diese Arzneiformen dementsprechend nicht immer bioäquivalent sind (Bauer K. H.; Frömming K.-H.; Führer C., Pharmazeutische Technologie, 5. Auflage 1997, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Seite 213).

Meloxicam ist ein zur Klasse der NSAID's zählendes Antirheumatikum. NSAID's sind Hemmstoffe der Cyclooxygenase, wobei für Meloxicam eine selektive Hemmung des Isoenzyms COX-2 und damit ein vermindertes Risiko unerwünschter gastro-intestinaler Nebenwirkungen nachgewiesen werden konnte. Für die sichere Applikation von Meloxicam und anderen Wirkstoffen, beispielsweise anderen NSAID's, ist eine flüssige p.o.-Darreichungsform als Alternative zur festen Form (Kapsel, Tablette) insbesondere in der Pädiatrie und im Veterinärbereich wünschenswert.

Die komplexe Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand primär in der Herstellung einer p.o. applizierbaren, flüssigen Zubereitung von Meloxicam. Die Formulierung sollte bei der Erstanwendung im akuten Fall einen schnellen Wirkungseintritt zeigen. Die Substanz wird jedoch bevorzugt zur Dauertherapie eingesetzt. Bei solchen Dauertherapien sollte die flüssige p.o. Formulierung im steady state bioäquivalent mit anderen p.o. Formulierungen (Tablette, Kapsel) sein, um die Therapie wahlweise mit einer flüssigen oder festen p.o.-Formulierung zu ermöglichen. Die flüssige Zubereitung sollte gleichzeitig einen guten Geschmack aufweisen, um von Kindern akzeptiert zu werden und auf diese Weise Einnahmetreue und Therapiesicherheit zu gewährleisten. Die flüssige Zubereitung sollte zusätzlich vorzugsweise keinen Ethanol enthalten, da ein schädlicher Einfluß von Ethanol auch in physiologisch unbedenklicher, nicht-toxischer Konzentration insbesondere bei Kindern nicht völlig auszuschließen ist. Überdies besteht bei der Verwendung von Ethanol die Gefahr des Mißbrauchs durch alkoholabhängige Patienten bzw. des Rückfalls bei ehemals alkoholabhängigen Patienten. Der Eignung der Formulierung für diabetische Patienten sollte Rechnung getragen werden. Um eine exakte Dosierung einer flüssigen p.o.-Darreichungsform von Meloxicam zu gewährleisten, ist ferner die Homogenität der Zubereitung über einen ausreichend langen Zeitraum während der Entnahme aus dem Primärpackmittel zu gewährleisten.

Die Zubereitung sollte überdies auch bei Tieren anwendbar sein. Die Veterinärformulierung sollte ebenfalls eine für viele mit Antirheumatika behandelbare Tierarten, insbesondere

Säugetierarten, geeigneten Geruch und Geschmack aufweisen, um aufgrund guter Akzeptanz Einnahmetreue und Therapiesicherheit zu gewährleisten.

3. Beschreibung der Erfindung

ż.

Eine naheliegende Möglichkeit zur Herstellung einer flüssigen p.o.-Formulierung eines pharmazeutischen Wirkstoffs stellt eine Lösung der Substanz in physiologisch indifferenten Lösungsmitteln (in erster Linie Wasser pharmazeutischer Qualität) dar. Dieser Ansatzpunkt ist in vielen Fällen jedoch ungeeignet. Um den angestrebten attraktiven Geschmack einer flüssigen p.o.-Formulierung beispielsweise von Meloxicam zu gewährleisten, lassen sich Lösungen von Meloxicam nicht verwenden, da die Substanz in gelöstem Zustand einen unangenehmen Eigengeschmack aufweist. Dieser Eigengeschmack tritt in allen für die p.o.-Applikation von Lösungen einsetzbaren Lösungsmitteln auf und läßt sich auch durch Zusatz von Geschmackskorrigentien wie Aromen und Süßstoffen nur unzureichend maskieren.

Dagegen zeigt Meloxicam keinen wahrnehmbaren Eigengeschmack, wenn die Substanz für eine flüssige p.o.-Zubereitung in einem physiologisch indifferenten Dispersionsmedium suspendiert wird und die Löslichkeit von Meloxicam im verwendeten Dispersionsmedium sehr gering ist. Dadurch ergab sich ein geeigneter Ansatzpunkt zur Lösung der gestellten Aufgabe. Dieser Ansatzpunkt läßt sich analog auf andere Wirkstoffe der NSAID-Klasse übertragen. Da bei einer Konzentration von über 500 μg/ml gelöstem Meloxicam bereits ein deutlich wahrnehmbarer, unangenehmer Geschmack wahrnehmbar ist, muß die Löslichkeit dieses Wirkstoffs in den verwendbaren Dispersionsmedien unterhalb dieses Grenzwertes liegen.

Bei der Verwendung einer Wirkstoff-Suspension ergibt sich das Problem, daß die Homogenität der Suspension über einen ausreichend langen Zeitraum während der Entnahme aus dem Primärpackmittel (z.B. Glasflasche, 100 ml) gewährleistet sein muß, um eine exakte Dosierung sicherzustellen. Die Sedimentation von in flüssigen Medien dispergierten Feststoffen läßt sich jedoch nicht verhindern, sondern nur über einen mehr oder weniger langen Zeitraum verzögern. Ein konventioneller Ansatzpunkt zur Verzögerung der Sedimentation ist beispielsweise die Viskositätserhöhung des Dispergiermediums durch geeignete Zusätze, beispielsweise der Zusatz von organischen Hydrokolloidbildnern, beispielsweise Celluloseether, oder von Siliciumdioxid als Verdickungsmittel. Die Erhöhung der Viskosität des Dispergiermittels hat jedoch den entscheidenden Nachteil, daß die Redispergierbarkeit des ent-

stehenden Sediments wesentlich verschlechtert wird, sodaß bei einer zu hohen Viskosität der Suspension eine Rekonstitution der Suspension unmöglich wird. Ferner ist eine bei Lagerung der Suspension durch Kontakt der Einzelteilchen unter Schwerkraft zu beobachtende Kuchenbildung (Caking) zu vermeiden. Literaturbekannt für die Vermeidung des Cakings ist beispielsweise die gezielte Flockung solcher Systeme mittels Adsorption von potentialbestimmenden Ionen (Sucker H., Fuchs P., Speiser P., Pharmazeutische Technologie, 5. Auflage 1991, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 423). Der industriellen Herstellung stabiler Suspensionen durch gezielte Flockung sind Grenzen gesetzt, da optimale Eigenschaften solcher Suspensionssysteme aufgrund der Variabilität des suspendierten Feststoffs schwer reproduzierbar sind und die Suspensionsstabilität wesentlich von den verwendeten Hilfsstoffen beeinflußt wird.

Überraschenderweise läßt sich die Suspension eines pharmazeutischen Wirkstoffs des NSAID-Typs durch Zusatz von geringen Mengen hochdispersem Siliciumdioxid bei Gegenwart geringer Mengen von hydrophilen Polymeren stabilisieren. Aufgrund der geringen Konzentration von hochdispersem Siliciumdioxid und hydrophilen Polymeren im Dispersionsmedium ist die Viskosität gering; eine unerwünschte, die Rekonstitution der Suspension behindernde Erhöhung der Viskosität durch gelartige Verdickung des Dispersionsmediums tritt nicht ein, sofern dem Dispersionsmedium gleichzeitig geringe Mengen von im Dispersionsmedium löslichen hydrophilen Polymeren zugesetzt werden und das Siliciumdioxid mit Hilfe hoher Scherkräfte in die Suspension eingetragen wird. Ausreichend hohe Scherkräfte können mit einem geeigneten scherintensiven Homogenisiermischer erzeugt werden, beispielsweise mit den Mischern der Modellreihe "Becomix", Firma A. Berents GmbH & Co. KG, Henleinstr. 19, D-28816 Stuhr, welche über schnelldrehende Homogenisatoren vom Rotor-Stator-Prinzip verfügen. Hierbei ist eine Rotor-Umfangsgeschwindigkeit von etwa 25 bis 27 m/s zur Erzeugung ausreichend hoher Scherkräfte besonders geeignet und wird zum Eintrag des hochdispersen Siliciumdioxids in das Dispersionsmittel während ca. 10 - 15 min zum Beispiel mit den Mischern Becomix RW 15 / RW 60 / RW 1000 verwendet. Hierdurch wird eine besondere Siloid-Struktur aufgebaut, die in einem schwammartigen, mit Hohlräumen durchzogenen, dreidimensionalen Gerüst von hydratisiertem hochdispersen Siliciumdioxid besteht, an die der Wirkstoff adsorbiert werden kann.

Geeignetes hochdisperses Siliciumdioxid hat beispielsweise eine spezifische Oberfläche von mindestens 50 m²/g, vorzugsweise 100 bis 400 m²/g, besonders bevorzugt ist eine spezifische Oberfläche von etwa 200 m²/g (z.B. Aerosil® 200).

Gegenstand der Erfindung ist die Suspension eines pharmazeutischen Wirkstoffs vom NSAID-Typ mit einem suspensionsfähigen Korngrößenspektrum in einem physiologisch indifferenten Dispersionsmedium, in dem die Löslichkeit des Wirkstoffs sehr gering ist, sodaß die Suspension keinen wahrnehmbaren Eigengeschmack aufweist, für die perorale Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß die Suspension eine geringe Menge hochdisperses Siliciumdioxid zur Stabilisierung durch Ausbildung einer dreidimensionalen Siloidstruktur enthält, wobei die dreidimensionale Siloidstruktur mittels Eintragung des Siliciumdioxids in das Dispersionsmedium unter Einwirkung hoher Scherkräfte erzeugt wird, und die Suspension zusätzlich eine geringe Menge von im Dispersionsmedium löslichen hydrophilen Polymeren enthält.

Die vorstehend erwähnte dreidimensionale Siloid-Struktur besteht aus vernetzten, gequollenen und kohärenten Strängen von SiO₂, zwischen denen größere, mit Dispersionsmedium gefüllte Hohlräume erkennbar sind. Die suspendierten Feststoffpartikel des Wirkstoffs, beispielsweise des Meloxicams, sind dabei fast ausschließlich an die SiO₂-Stränge adsorbiert. Auf diese Weise werden die suspendierten Partikel schnell und vollständig benetzt, eine Agglomeration der Arzneistoffpartikel kann vollständig verhindert werden. Es resultiert eine Suspension des Wirkstoffs mit hervorragender Homogenität und Dosiergenauigkeit. Die beschriebene Siloidstruktur bewirkt keine gelartige Verdickung des Dispersionsmediums, sondern führt zu einer niedrigviskosen, gießfähigen Suspension. Zur Veranschaulichung der beschriebenen Siloid-Struktur dienen die Abbildungen 1 bis 3.

Gleichzeitig wirkt die dreidimensionale Siloid-Struktur als Sedimentationsstabilisator. Die beschriebene Struktur ist sehr voluminös und wird auch durch Sedimentation nur unwesentlich und sehr langsam verdichtet. So verringert sich das Volumen der Siloid-Struktur auch nach monatelanger Lagerung nur um ca. 20%. Die Volumenreduktion durch Sedimentation führt nicht zu einem unerwünschten Caking, das Sediment ist durch extrem geringe mechanische Kräfte (z.B. ein sehr leichtes Schütteln einer in handelsübliche Glasflaschen abgefüllten p.o.-Suspension von Meloxicam) rasch und leicht redispergierbar. Die verlangsamte Sedimentation garantiert dem Anwender eine ausreichende Zeitspanne für die Ent-

nahme von homogenen Einzeldosen der erfindungsgemäßen p.o.-Suspension eines pharmazeutischen Wirkstoffs aus dem Primärpackmittel, wodurch die Dosiergenauigkeit gesichert ist.

Beispielsweise enthält eine erfindungsgemäße Wirkstoff-Suspension 0,1-5 Gew.-% hoch-disperses Siliciumdioxid (z.B. Aerosil[®] 200), vorzugsweise 0,5-2 Gew.-%, insbesondere iedoch 0,5-1,5 Gew.-%.

Als lösliche hydrophile Polymeren sind Celluloseether in pharmazeutischer Qualität geeignet, beispielsweise Hydroxyethylcellulose (HEC), Hydroxyproylcellulose (HPC) und Hydroxyproylcellulose (HPMC). Bevorzugt ist Hydroxyethylcellulose. Beispielsweise enthält eine erfindungsgemäße Wirkstoff-Suspension 0,05 - 2 Gew.-% wasserlösliche Celluloseether, vorzugsweise 0,05 - 0,5 Gew.-%, insbesondere jedoch 0,05 - 0,1 Gew.-%.

Ganz besonders bevorzugt enthält die erfindungsgemäße Wirkstoff-Suspension 0,5 – 1,5 Gew.-% hochdisperses Siliciumdioxid und 0,05 - 0,1 Gew.-% Hydroxyethylcellulose.

Die Eigenschaften einer erfindungsgemäßen flüssigen p.o.-Wirkstoff-Suspension werden stark von der Teilchengröße des suspendierten Wirkstoffs beeinflußt. Um den bei Einmalgabe gewünschten schnellen Wirkungseintritt zu erzielen, ist eine geringe Teilchengröße erforderlich, die eine möglichst rasche Auflösung des Wirkstoffs im Gastrointestinal-Trakt gewährleistet. Im Korngrößenspektrum des für eine erfindungsgemäße Suspension geeigneten Wirkstoffs sind daher mindestens 90% der Partikel kleiner als 50 µm, vorzugsweise sind mindestens 50% der Partikel kleiner als 10 µm, besonders bevorzugt sind etwa 90% der Partikel kleiner als 10 µm (bestimmt z.B. mittels Laserdiffraktometrie). Eine entsprechend feindisperse Arzneistoffqualität läßt sich auf einfache Weise durch geeignetes Mahlen einer grobdispersen Qualität erzielen. Geeignete Mühlen für ein entsprechendes Mahlverfahren sind beispielsweise handelsübliche Strahlmühlen.

Die beschriebene geringe Teilchengröße des Wirkstoffs in einer erfindungsgemäßen Suspension bietet überdies den Vorteil einer geringen Sedimentationsgeschwindigkeit der suspendierten Partikel, was sich günstig auf die Homogenität der beschriebenen flüssigen p.o.-Formulierung des Wirkstoffs auswirkt und dementsprechend eine hohe Dosiergenauigkeit gewährleistet.

Die Löslichkeit des Wirkstoffs in geeigneten physiologisch verträglichen Dispersionmedien sollte weniger als 500 μg/ml betragen. Vorzugsweise beträgt die Löslichkeit maximal 50 μg/ml, besonders bevorzugt ist eine Löslichkeit von maximal 5 μg/ml, insbesondere jedoch maximal 0,5 μg/ml.

Es ist dem Fachmann ohne weiteres möglich, für einen gegebenen Wirkstoff des NSAID-Typs ein geeignetes physiologisch verträgliches Dispersionsmedium zu ermitteln, in dem der Wirkstoff die vorstehend angegebenen Löslichkeits-Eigenschaften aufweist. Für Meloxicam besteht das physiologisch verträgliche Dispersionmedium vorzugsweise in einem wäßrigen Puffersystem im pH-Bereich 2-4.

Eine erfindungsgemäße p.o. applizierbare Suspension kann als pharmazeutischen Wirkstoff ein oder mehrere NSAID's enthalten. Als NSAID's seien der klassische Wirkstoff Acetylsalicylsäure sowie die Wirkstoffe der folgenden Klassen erwähnt:

- (1) Propionsäurederivate,
- (2) Essigsäurederivate,
- (3) Fenaminsäurederivate,
- (4) Biphenylcarbonsäurederivate,
- (5) saure Enolcarboxamide,
- (6) Diaryl-Heterocyclen mit Methylsulfonyl- oder Aminosulfonyl-Substituenten und
- (7) saure Sulfonamide.

Als Propionsäurederivate seien beispielsweise folgende Wirkstoffe genannt, wobei die Aufzählung keine Limitation dieser Wirkstoffklasse bedeuten soll:

Ibuprofen, Naproxen, Flurbiprofen, Fenoprofen, Fenbufen, Ketoprofen, Indoprofen, Pirprofen, Carprofen, Oxaprozin, Pranoprofen, Miroprofen, Tioxaprofen, Suprofen, Alminoprofen, Tiaprofensäure und Fluprofen oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

Als Essigsäurederivate seien beispielsweise folgende Wirkstoffe genannt, wobei die Aufzählung keine Limitation dieser Wirkstoffklasse bedeuten soll:

Indomethacin, Sulindac, Tolmetin, Zomepirac, Nabumetone, Diclofenac, Fenclofenac, Alclofenac, Bromfenac, Ibufenac, Aceclofenac, Acemetacin, Fentiazac, Clidanac, Etodolac und Oxpinac oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

Als Fenaminsäurederivate seien beispielsweise folgende Wirkstoffe genannt. wobei die Aufzählung keine Limitation dieser Wirkstoffklasse bedeuten soll:

Mefenaminsäure, Meclofenaminsäure, Flufenaminsäure, Nifluminsäure und Tolfenaminsäure oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

Als Biphenylcarbonsäurederivate seien beispielsweise folgende Wirkstoffe genannt, wobei die Aufzählung keine Limitation dieser Wirkstoffklasse bedeuten soll:

Diflunisal und Flufenisal oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

Als saure Enolcarboxamide (Oxicame) seien beispielsweise folgende Wirkstoffe genannt, wobei die Aufzählung keine Limitation dieser Wirkstoffklasse bedeuten soll:

Piroxicam, Tenoxicam, Lomoxicam und Meloxicam oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

Als saures Sulfonamid sei beispielsweise Nimesulide genannt, wobei dies keine Limitation dieser Wirkstoffklasse bedeuten soll.

Chemische Strukturen, pharmakologische Aktivität, Nebeneffekte und Angaben über üblichen Dosierungsbereichen zu vorstehend genannten NSAID's sind beispielsweise angegeben in Physician's Desk Reference, 35th Edition, 1981; The Merck Index, 12th Edition, Merck and Company, Rahway, New Jersey (1996); Cutting's Handbook of Pharmacology, 6th Edition, Ed. T. Z. Csacky, M.D., Appleton-Century-Crofts, New York, 1979, Chapter 49:538-550.

Eine Dosierungseinheit kann für die folgenden NSAID's beispielsweise betragen:

100 - 500 mg Diflunisal, 25 - 100 mg Zomepirac-Natrium, 50 - 400 mg Ibuprofen, 125 - 500 mg Naproxen, 25 - 100 mg Flurbiprofen, 50 - 100 mg Fenoprofen, 10 - 20 mg Piroxicam,

5 - 20 mg Meloxicam, 125 - 250 mg Mefenaminsäure, 100 - 400 mg Fenbufen und 25 - 50 mg Ketoprofen.

Besonders bevorzugte erfindungsgemäße p.o. applizierbare Suspensionen sind solche, die als Wirkstoff ein saures Enolcarboxamid, insbesondere Meloxicam, enthalten.

Meloxicam ist ein NSAID vom Strukturtyp einer Enolsäure und zeigt eine deutlich pH-abhängige Löslichkeit. Die minimale Löslichkeit liegt in gepufferten wäßrigen Systemen bei pH-Werten von 2-4. Die Löslichkeit beträgt dabei in diesem pH-Bereich weniger als 0,5 μg/ml (Luger P., Daneck K., Engel W., Trummlitz G., Wagner K., Structure and physicochemical properties of meloxicam, a new NSAID, Eur. J. Pharm. Sci. 4 (1996), 175-187).

Als Dispersionsmedium für eine erfindungsgemäße flüssige p.o.-Suspension von Meloxicam eignen sich demnach physiologisch verträgliche wäßrige Puffersysteme im pH-Bereich von 2-4, deren Mischungen untereinander oder deren Mischungen mit weiteren physiologisch verträglichen Flüssigkeiten, die zusätzlich zur Verbesserung von Detail-Eigenschaften der Meloxicam-Suspension geeignet sind, insbesondere

- zur Einstellung der Viskosität des Dispersionsmediums, um damit die Sedimentationsgeschwindigkeit der suspendierten Arzneistoffpartikel zu verringern,
- zur Gewährleistung eines attraktiven Geschmacks der flüssigen p.o.-Formulierung und
- zur Erleichterung der Benetzbarkeit der suspendierten Arzneistoffpartikel.

Als weitere physiologisch verträgliche Flüssigkeiten im Sinne der beschriebenen Erfindung eignen sich vorzugsweise Glycerol und gegebenenfalls wäßrige Lösungen von Zuckeralkoholen wie Sorbitol, Mannitol und Xylitol, sowie deren Mischungen. Diese Stoffe haben in einer erfindungsgemäßen Suspension den Vorteil

 einer Erhöhung der Viskosität des Dispersionsmediums und damit einer Verringerung der Sedimentationsgeschwindigkeit der suspendierten Arzneistoffpartikel sowie einer erleichterten Handhabung beim Ausbringen der flüssigen Formulierung in Dosierhilfen (z.B. handelsübliche Dosierlöffel oder spezielle Dosiersysteme, wie z.B. Dosierspritzen) und beim Ausbringen der flüssigen Formulierung durch Tropfdosierung (z.B. handelsübliche Tropfeinsätze),

- ihres leicht süßen Eigenschmacks, der einen attraktiven Geschmack der flüssigen p.o.-Formulierung gewährleistet,
- ihrer Eignung für diabetische Patienten und für mit Anitirheumatika behandelbare Tiere sowie
- einer Erleichterung der Benetzbarkeit der suspendierten Arzneistoffpartikel.

Geeignete physiologisch verträgliche wäßrige Puffersysteme im pH-Bereich 2-4 sind beispielsweise Natriumdihydrogen-phosphat Dihydrat / Citronensäure Monohydrat-Puffer, Glycin/HCI (S. P. Sørensen, Biochem. Z., 21, 131 (1909); Biochem. Z., 22, 352 (1909)), Na-Citrat/HCI (S. P. Sørensen, Biochem. Z., 21, 131 (1909); Biochem. Z., 22, 352 (1909)), K-Hydrogenphthalat/HCI (Clark und Lubs, J. Bact., 2, 1 (1917)), Citronensäure/Phosphat (T. C. McIlvaine, J. Biol. Chem., 49, 183 (1921)), Citrat-Phosphat-Borat/HCI (Teorell und Stenhagen, Biochem. Z., 299, 416 (1938)) und Britton-Robinson Puffer (Britton und Welford, J. Chem. Soc., 1, 1848 (1937)).

Bevorzugt basiert ein Dispersionsmedium für eine erfindungsgemäße flüssige p.o.-Suspension von Meloxicam auf einem wäßrigen Puffersystem im pH-Bereich von 2-4 in Mischung mit einer oder mehreren der physiologisch verträglichen Flüssigkeiten Glycerol und wäßrigen Lösungen der Zuckeralkohole Mannitol, Sorbitol und Xylitol.

Beispielsweise besteht das Dispersionsmedium einer erfindungsgemäßen flüssigen p.o.Suspension von Meloxicam aus Mischungen von ca. 30-50% wäßrigem Puffersystem im pHBereich 2-4, wobei wäßriger Natriumdihydrogenphosphat Dihydrat / Citronensäure Monohydrat-Puffer bevorzugt ist, ca. 10-20% Glycerol, ca. 10-20% Xylitol und ca. 20-30% Sorbitoloder Mannitol-Lösung (70% Sorbitol oder Mannitol in Wasser). Glycerol und die genannten
Zuckeralkohole können jeweils einzeln oder auch im Gemisch untereinander im Dispersionsmedium enthalten sein.

Die gebrauchsfertige Suspension kann unterschiedliche Mengen des Wirkstoffs Meloxicam enthalten, beispielsweise 0,050 bis 3,000 g/118 g, vorzugsweise 0,050 bis 2,000 g/118 g, insbesondere jedoch 0,050 bis 1,5 g/118 g, bezogen auf die Masse der applikationsfertigen Darreichungsform.

Zur weiteren Verbesserung des Geschmacks können einer erfindungsgemäßen flüssigen p.o.-Suspension eines oder mehrere Aromen und/oder ein oder mehrere Süßstoffe zugesetzt sein.

Als Aromen kommen beispielsweise flüssige und pulverförmige, wasserlösliche natürliche und naturidentische Aromen in Frage. Besonders bevorzugt sind flüssige Aromen, insbesondere die Aromen Himbeere, Erdbeere und Honig.

Als Süßstoffe kommen beispielsweise Saccharin-Natrium, Saccharin, Cyclamat, Acesulfam-Kalium und Taumatin in Fage.

Ferner können einer erfindungsgemäßen flüssigen p.o.-Suspension übliche Hilfsstoffe und/oder im pH-Bereich wirksame Konservierungsmittel, im Falle des Wirkstoffs Meloxicam vorzugsweise Natriumbenzoat, zugesetzt sein.

Durch Ausbildung der dreidimensionalen Siloidstruktur und der Adhäsion der suspendierten Feststoff-Partikel kann auf den Zusatz von Tensiden zur Verbesserung der Benetzbarkeit gänzlich verzichtet werden. Tenside können sich in Suspensionen negativ auswirken, da die Löslichkeit des Feststoffs im Dispersionsmedium teilweise erhöht sein kann, was zu einem unerwünschten Teilchengrößenwachstum führen kann. Auch haben Tenside, insbesondere ionische Tenside, häufig allergisierendes und/oder schleimhautreizendes Potential.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer p.o. applizierbaren, flüssigen Zubereitung eines pharmazeutischen Wirkstoffs des NSAID-Typs in Form einer stabilisierten Suspension, dadurch gekennzeichnet, daß

- (i) der feste Wirkstoff gemahlen wird, sodaß ein Korngrößenspektrum erzeugt wird, in dem mindestens 90% der Partikel kleiner als 50 μm sind, vorzugsweise jedoch mindestens 50% der Partikel kleiner als 10 μm sind, insbesondere jedoch etwa 90% der Partikel kleiner als 10 μm sind,
- (ii) der gemahlene Wirkstoff in einem physiologisch indifferenten Dispersionsmedium, in dem die Löslichkeit des Wirkstoffs sehr gering ist, suspendiert wird,

- (iii) in das Dispersionsmedium unter Anwendung hoher Scherkräfte geringe Mengen hochdispersen Siliciumdioxids eingetragen werden,
- (iv) dem Dispersionsmedium geringe Mengen von im Dispersionsmedium löslichen hydrophilen Polymeren zugesetzt werden und
- (v) dem Dispersionsmedium optional unabhängig voneinander eines oder mehrere Aromen, ein oder mehrere Süßstoffe, übliche Hilfsstoffe oder ein oder mehrere Konservierungsmittel zugesetzt werden können, wobei der Zusatz der Aromen aufgrund ihrer schaumbrechenden Eigenschaften vorzugsweise im letzten Schritt der Herstellung erfolgt.

Eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, daß

- (i) ein Korngrößenspektrum erzeugt wird, in dem etwa 90% der Partikel kleiner als 10 μm sind.
- (ii) der gemahlene Wirkstoff in einem physiologisch verträglichen, wäßrigen Puffersystem im pH-Bereich von 2-4, beispielsweise Natriumdihydrogen-phosphat Dihydrat / Citronensäure Monohydrat-Puffer, Glycin/HCl, K-Hydrogenphthalat/HCl, Citronensäure/ Phosphat, Citrat-Phosphat-Borat/HCl oder Britton-Robinson Puffer, deren Mischungen untereinander oder deren Mischungen mit weiteren physiologisch verträgliche Flüssigkeiten wie Glycerol oder gegebenenfalls wäßrigen Lösungen von Zuckeralkohole wie Sorbitol, Mannitol und Xylitol, suspendiert wird,
- (iii) mit Hilfe eines Mischers unter Anwendung hoher Scherkräfte, beispielsweise charakterisiert durch eine Rotor-Umfangsgeschwindigkeit von 15 bis 35 m/s, vorzugsweise von 20 bis 30 m/s, in das Dispersionsmedium 0,1-5,0 Gew.-% hochdisperses Siliciumdioxid, bezogen auf das Gewicht der applikationsfertigen Suspension, eingetragen werden,
- (iv) dem Dispersionsmedium als hydrophile Polymere wasserlösliche Celluloseether in pharmazeutischer Qualität in einer Menge von 0,05 2 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der applikationsfertigen Suspension, zugesetzt werden und

(v) dem Dispersionsmedium optional unabhängig voneinander eines oder mehrere Aromen, ein oder mehrere Süßstoffe, übliche Hilfsstoffe oder ein oder mehrere Konservierungsmittel zugesetzt werden können.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, daß

- ein Korngrößenspektrum erzeugt wird, in dem etwa 90% der Partikel kleiner als 10 μm sind,
- (ii) der gemahlene Wirkstoff in einem Dispersionsmedium bestehend aus Mischungen von 30-50% wäßrigem Puffersystem mit einem pH im Bereich von 2-4, wobei wäßriger Natriumdihydrogen-phosphat Dihydrat / Citronensäure Monohydrat-Puffer bevorzugt ist, 10-20% Glycerol, 10-20% Xylitol und 20-30% Sorbitol- oder Mannitol-Lösung (70% Sorbitol oder Mannitol in Wasser) suspendiert wird, wobei Glycerol und die genannten Zuckeralkohole jeweils einzeln oder auch im Gemisch untereinander im Dispersionsmedium enthalten sein können,
- (iii) mit Hilfe eines Mischers unter Anwendung hoher Scherkräfte, beispielsweise charakterisiert durch eine Rotor-Umfangsgeschwindigkeit von 20 bis 30 m/s, vorzugsweise von etwa 25 bis 27 m/s, in das Dispersionsmedium 0,5-2,0 Gew.-% hochdisperses Siliciumdioxid, bezogen auf das Gewicht der applikationsfertigen Suspension, eingetragen werden,
- (iv) dem Dispersionsmedium als hydrophile Polymere wasserlösliche Celluloseether in pharmazeutischer Qualität, vorzugsweise Hydroxyethylcellulose, in einer Menge von 0,05 0,5 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der applikationsfertigen Suspension, zugesetzt werden und
- (v) dem Dispersionsmedium optional unabhängig voneinander eines oder mehrere Aromen, ein oder mehrere Süßstoffe, übliche Hilfsstoffe oder ein oder mehrere Konservierungsmittel zugesetzt werden können.

Bei allen genannten Ausführungsformen des Verfahrens erfolgen die Schritte (ii) bis (v) vorzugsweise unter Vakuum, da durch Lufteintrag infolge von Aufschwemmeffekten oder durch Luftabsorption an der Siloid-Struktur die Dichte der herzustellenden Suspension verändert und Inhomogenitäten erzeugt werden können.

Eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein saures Enolcarboxamid ist, insbesondere Meloxicam.

Ein dritter Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines Wirkstoffs des NSAID-Typs, bevorzugt eines saures Enolcarboxamids, insbesondere jedoch von Meloxicam, zur Herstellung einer flüssigen Zubereitung des Wirkstoffs in Form einer stabilisierten Suspension mit einem Korngrößenspektrum, in dem mindestens 90% der Partikel kleiner als 50 µm sind, in einem physiologisch indifferenten Dispersionsmedium, in dem die Löslichkeit des Wirkstoffs sehr gering ist, sodaß die Suspension keinen wahrnehmbaren Eigengeschmack aufweist, für die perorale Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß die Suspension eine geringe Menge hochdisperses Siliciumdioxid zur Stabilisierung durch Ausbildung einer dreidimensionalen Siloidstruktur enthält, wobei die dreidimensionale Siloidstruktur mittels Eintragung des Siliciumdioxids in das Dispersionsmedium unter Einwirkung hoher Scherkräfte erzeugt wird, und die Suspension zusätzlich eine geringe Menge von im Dispersionsmedium löslichen hydrophilen Polymeren enthält.

5. Beispiel

Die folgende Rezeptur bezieht sich auf die Herstellung von 100 ml einer erfindungsgemäßen, flüssigen, p.o.-applizierbaren Suspension von Meloxicam. Die Formulierung ermöglicht die mehrfache Entnahme einer Dosis von 7,5 mg Meloxicam in einem Volumen von 5 ml aus einer entsprechend dimensionierten Glasflasche durch Ausgießen in handelsübliche Dosierlöffel aus Kunststoff. Die für die Wirksamkeit und die Ausbildung der erfindungsgemäßen Siloidstruktur relevanten Inhaltsstoffe sind quantitativ angegeben, alle anderen Inhaltsstoffe können entsprechend den vorstehenden Angaben in der Formulierung enthalten sein.

Zum Schutz vor mikrobieller Kontamination während der Anwendung (Mehrdosenbehältnis) muß die Zubereitung ausreichend mit einem auf den pH-Bereich des Dispersionsmediums abgestimmten Konservierungsmittel (hier: Natriumbenzoat) konserviert sein.

	Bestandteil	Formulierung A	Formulierung B
		g/100 ml (= g/118 g)	g/100 ml (= g/118 g)
(1)	Meloxicam, strahlgemahlen	0,150	1,500
(2)	Siliciumdioxid, hochdispers	1,000	1,500
(3)	Hydroxyethylcellulose	0,100	0,050

Weitere Inhaltsstoffe sind:

Sorbitol-Lösung 70% (nicht-krist.), Glycerol 85 %, Xylitol, Natriumdihydrogen-phosphat Dihydrat, Citronensäure Monohydrat, Saccharin Natrium krist., Natriumbenzoat und Himbeeraroma D 9599 (Formulierung A) oder Honigaroma 203108 (Formulierung B). Es wird mit gereinigtem Wasser auf ein Endvolumen von 100 ml entsprechend 118,000 g aufgefüllt.

5.1 Physikalisch-chemische Eigenschaften der Zubereitung

	Formulierung A	Formulierung B		
pH:	3,5 - 4,5	3,5 — 4,5		
Dichte:	1,16 -1,20 g/ml (20 °C)	1,16 -1,20 g/mi (20 °C)		
Viskosität:	40 - 150 mPas	60 - 200 mPas		

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften der Zubereitung

Ein Hauptziel für die Entwicklung einer flüssigen, p.o.-Formulierung von Meloxicam war der rasche Wirkungseintritt bei der Erstanwendung. Voraussetzung hierfür ist ein möglichst rasches Anfluten des Arzneistoffs in das zentrale Blutkompartiment.

Bei der Formulierung nach vorstehendem Beispiel ist dies erreicht. Im direkten Vergleich zwischen einer erfindungsgemäßen Suspension und einer Kapsel gleicher Dosis liegt der Zeitpunkt für die maximale Plasmakonzentration bei Einmalgabe von Meloxicam bei $t_{max} = 2 h (1,5 - 5 h; Suspension)$ gegenüber $t_{max} = 5 h (2 - 6 h; Kapsel)$.

Im steady state sollte aufgrund der erwünschten therapeutischen Gleichwertigkeit der erfindungsgemäßen Suspension und einer festen p.o.-Formulierung Bioäquivalenz nachweisbar sein. Auch dies konnte im direkten Vergleich einer erfindungsgemäßen Suspension und einer Kapsel gleicher Dosis gezeigt werden. Im steady state liegen die maximalen Plasmaspiegel bei t_{max} (ss) = 5,0 h (5 - 9 h; Suspension) bzw. t_{max} (ss) = 5,0 h (3 - 7 h; Kapsel). Eine graphische Darstellung der Studienergebnisse findet sich in Abbildung 4.

6. Herstellverfahren

Erfindungsgemäße Suspensionen lassen sich in einem mehrstufigen Misch- und Homogenisierverfahren herstellen. Entscheidend für die Ausbildung einer homogenen Suspension mit der beschriebenen Siloid-Struktur ist die Verwendung scherintensiver Homogenisiermischer, die eine Verteilung der zu suspendierenden Feststoffpartikel des Wirkstoffs und des hochdispersen Siliciumdioxids im Dispersionsmedium innerhalb einer sehr kurzen Zeit erlauben. Als besonders geeignet in diesem Sinne haben sich unterschiedlich dimensionierte Prozeßmischanlagen der Modellreihe "Becomix" (Firma A. Berents GmbH & Co. KG, Henleinstr. 19, D-28816 Stuhr) erwiesen, mit denen sich erfindungsgemäße Suspensionen in Ansatzgrößen von 2,5 bis 1.000 kg herstellen lassen. Diese Mischer verfügen über schnelldrehende Homogenisatoren vom Rotor-Stator-Prinzip, die eine optimale Durchmischung und Ausbildung der beschriebenen dreidimensionalen Siloid-Struktur gewährleisten. Ausreichend hohe Scherkräfte werden beispielsweise bei einer Rotor-Umfangsgeschwindigkeit von 20 bis 30 m/s, vorzugsweise von etwa 25 bis 27 m/s, erzeugt. Mit den Mischern Becomix RW 60 / RW 1000 werden zum Eintrag des hochdispersen Siliciumdioxids in das Dispersionsmittel Rotor-Umfangsgeschwindigkeiten von etwa 26 m/s während ca. 10 – 15 min verwendet.

1. Schritt (Vormischung)

Der Wirkstoff und das hochdisperse Siliciumdioxid werden in einem geeigneten Behälter (z.B. VA-Behälter) homogen vorgemischt. Diese Vormischung ist erforderlich, um eine bessere Benetzbarkeit des Arzneistoffs und eine agglomeratfreie Verteilung in der Suspension zu erreichen.

2. Schritt (Polymerlösung)

In einem geeigneten Ansatzbehälter (z.B. Becomix-Mischer) wird die Hauptmenge des Wassers vorgelegt und die HEC unter Rühren, Homogenisieren und Vakuum eingesaugt und anschließend unter Vakuum für ca. 10 min gerührt. Für ca. 30 min läßt man die HEC bei Raumtemperatur (RT) quellen, bevor man unter Vakuum auf ca. 80 °C erhitzt und für ca. 1 h auf dieser Temperatur hält und wieder auf RT abkühlt.

3. Schritt (Natriumbenzoatlösung)

In einem geeigneten Ansatzbehälter (z.B. VA-Behälter) wird ein geringer Teil des Wassers vorgelegt und das Natriumbenzoat unter Rühren darin gelöst.

4. Schritt (Endmischung)

Zur Polymerlösung werden die Natriumbenzoat-Lösung (s. o.) und die restlichen Bestandteile der Rezeptur mit Ausnahme des Aromas gegeben (Einsaugen unter Vakuum). Anschließend wird homogenisiert. Danach wird die Wirkstoff/Siliciumdioxid-Mischung unter Vakuum, Rühren und Homogenisieren zugegeben, anschließend wird für weitere 10 min unter Vakuum homogenisiert. Die beschriebenen hohen Scherkräfte sind beispielsweise dadurch charakterisiert, daß das Wirkstoff/Siliciumdioxid-Gemisch bei einem Ansatz von 1000 kg in einem Mischer des Typs Becomix RW 1000 bei einer Rotorgeschwindigkeit von ca. 3500 U/min (entspricht ca. 26 m/s Umfangsgeschwindigkeit) in den Umlauf eingesaugt und dann für 10 min homogenisiert wird. Zuletzt wird unter Vakuum, Rühren und Homogenisieren das Aroma zugesetzt. Diese Methode nutzt die schaumbrechenden Eigenschaften des Aromas, was das anschließende Entlüften der Suspension (Vakuum) verkürzt. Die Suspension kann unter Druck aus dem Mischer in Bulkgefäße abgefüllt werden.

Patentansprüche

- 1. Peroral applizierbare Suspension eines pharmazeutischen Wirkstoffs vom NSAID-Typ mit einem suspensionsfähigen Korngrößenspektrum in einem physiologisch indifferenten Dispersionsmedium, in dem die Löslichkeit des Wirkstoffs sehr gering ist, vorzugsweise weniger als 500 µg/ml, sodaß die Suspension keinen wahrnehmbaren Eigengeschmack aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß die Suspension eine geringe Menge hochdisperses Siliciumdioxid zur Stabilisierung durch Ausbildung einer dreidimensionalen Siloidstruktur enthält, wobei die dreidimensionale Siloidstruktur mittels Eintragung des Siliciumdioxids in das Dispersionsmedium unter Einwirkung hoher Scherkräfte erzeugt wird, und die Suspension zusätzlich eine geringe Menge von im Dispersionsmedium löslichen hydrophilen Polymeren enthält.
- 2. Suspension gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Suspension 0,1 -5 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 2 Gew.-%, hochdisperses Siliciumdioxid enthält.
- 3. Suspension gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das hochdisperse Silicium-dioxid eine spezifische Oberfläche von mindestens 50 m²/g, vorzugsweise 100 bis 400 m²/g, besitzt.
- 4. Suspension gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Suspension als lösliches hydrophiles Polymer einen wasserlöslichen Celluloseether in pharmazeutischer Qualität, vorzugsweise Hydroxyethylcellulose (HEC), Hydroxyproylcellulose (HPC) oder Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), in einer Menge von 0,05 2 Gew.-%, vorzugsweise 0.05 0.5 Gew.-%, enthält.
- 5. Suspension gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Korngrößenspektrum besitzt, in dem mindestens 90% der Partikel kleiner als 50 μm sind, vorzugsweise jedoch mindestens 50% der Partikel kleiner als 10 μm.
- 6. Suspension gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Acetylsalicylsäure oder ein NSAID der folgenden Klassen ist:

- 19 **-**

(1) ein Propionsäurederivat,

vorzugsweise Ibuprofen, Naproxen, Flurbiprofen, Fenoprofen, Fenbufen, Ketoprofen, Indoprofen, Pirprofen, Carprofen, Oxaprozin, Pranoprofen, Miroprofen, Tioxaprofen, Suprofen, Alminoprofen, Tiaprofensäure und Fluprofen oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze,

(2) ein Essigsäurederivat,

vorzugsweise Indomethacin, Sulindac, Tolmetin, Zomepirac, Nabumetone, Diclofenac, Fenclofenac, Alclofenac, Bromfenac, Ibufenac, Aceclofenac, Acemetacin, Fentiazac, Clidanac, Etodolac und Oxpinac oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze,

(3) ein Fenaminsäurederivat,

vorzugsweise Mefenaminsäure, Meclofenaminsäure, Flufenaminsäure, Nifluminsäure und Tolfenaminsäure oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze,

(4) ein Biphenylcarbonsäurederivat,

vorzugsweise Diflunisal und Flufenisal oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze,

(5) ein saures Enolcarboxamid,

vorzugsweise Piroxicam, Tenoxicam, Lornoxicam und Meloxicam oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze,

- (6) ein Diaryl-Heterocyclus mit Methylsulfonyl- oder Aminosulfonyl-Substituenten oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz hiervon,
- (7) ein saures Sulfonamid, vorzugsweise Nimesulide oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz hiervon.
- 7. Suspension gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Meloxicam und das physiologisch verträgliche Dispersionmedium ein wäßriges Puffersystem im pH-Bereich 2-4 ist.

- 8. Suspension gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das physiologisch verträgliche Dispersionmedium eine Mischung eines physiologisch verträglichen wäßrigen Puffersystems im pH-Bereich von 2-4 mit weiteren physiologisch verträglichen Flüssigkeiten ist, vorzugsweise mit Glycerol und / oder gegebenenfalls wäßrigen Lösungen von Zuckeralkoholen wie Sorbitol, Mannitol und Xylitol oder deren Mischungen, die zur Verbesserung von Detail-Eigenschaften der Suspension geeignet sind.
- 9. Suspension nach einem der Ansprüche 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß das physiologisch verträgliche Dispersionmedium ein Puffersystem ist ausgewählt aus:
 - (1) Natriumdihydrogen-phosphat Dihydrat / Citronensäure Monohydrat,
 - (2) Glycin/HCl,
 - (3) Na-Citrat/HCI,
 - (4) K-Hydrogenphthalat/HCl,
 - (5) Citronensäure/Phosphat,
 - (6) Citrat-Phosphat-Borat/HCl und
 - (7) Britton-Robinson Puffer.
- 10. Suspension gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Dispersionsmedium aus einer Mischung aus 30 50 % wäßrigem Natriumdihydrogenphosphat Dihydrat / Citronensäure Monohydrat-Puffer, 10 20 % Glycerol, 10 –20 % Xylitol und 20 30 % Sorbitoloder Mannitol-Lösung, wobei die Sorbitol- oder Mannitol-Lösung eine 70 %ige wäßrige Lösung ist, besteht.
- 11. Suspension gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Suspension als Wirkstoff 0,050 bis 3,000 g/118 g Meloxicam, bezogen auf die Masse der applikationsfertigen Darreichungsform, und gegebenenfalls ein oder mehrere Aromen und/oder ein oder mehrere Süßstoffe und/oder übliche Hilfsstoffe und/oder im pH-Bereich wirksame Konservierungsmittel enthält.
- 12. Verfahren zur Herstellung einer p.o. applizierbaren, flüssigen Zubereitung eines pharmazeutischen Wirkstoffs des NSAID-Typs in Form einer stabilisierten Suspension, dadurch gekennzeichnet, daß

- (i) der feste Wirkstoff gemahlen wird, sodaß ein Korngrößenspektrum erzeugt wird, in dem mindestens 90% der Partikel kleiner als 50 μm sind, vorzugsweise jedoch 50% der Partikel kleiner als 10 μm sind, insbesondere jedoch etwa 90% der Partikel kleiner als 10 μm sind,
- (ii) der gemahlene Wirkstoff in einem physiologisch indifferenten Dispersionsmedium, in dem die Löslichkeit des Wirkstoffs sehr gering ist, suspendiert wird,
- (iii) in das Dispersionsmedium unter Anwendung hoher Scherkräfte geringe Mengen hochdispersen Siliciumdioxids eingetragen werden,
- (iv) dem Dispersionsmedium geringe Mengen von im Dispersionsmedium löslichen hydrophilen Polymeren zugesetzt werden und
- (v) dem Dispersionsmedium optional unabhängig voneinander eines oder mehrere Aromen, ein oder mehrere Süßstoffe, übliche Hilfsstoffe oder ein oder mehrere Konservierungsmittel zugesetzt werden, wobei der Zusatz der Aromen aufgrund ihrer schaumbrechenden Eigenschaften vorzugsweise im letzten Schritt der Herstellung erfolgt.
- 13. Verfahren gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein saures Enolcarboxamid ist, vorzugsweise jedoch Meloxicam, und
- (i) ein Korngrößenspektrum erzeugt wird, in dem etwa 90% der Partikel kleiner als 10 μm sind,
- (ii) der gemahlene Wirkstoff in einem physiologisch verträglichen, wäßrigen Puffersystem im pH-Bereich von 2-4, beispielsweise Natriumdihydrogen-phosphat Dihydrat / Citronensäure Monohydrat-Puffer, Glycin/HCl, K-Hydrogenphthalat/HCl, Citronensäure/Phosphat, Citrat-Phosphat-Borat/HCl oder Britton-Robinson Puffer, deren Mischungen untereinander oder deren Mischungen mit weiteren physiologisch verträgliche Flüssigkeiten wie Glycerol oder gegebenenfalls wäßrigen Lösungen von Zuckeralkohole wie Sorbitol, Mannitol und Xylitol, suspendiert wird,

- (iii) mit Hilfe eines Mischers unter Anwendung hoher Scherkräfte, beispielsweise charakterisiert durch eine Rotor-Umfangsgeschwindigkeit von 15 bis 35 m/s, vorzugsweise von 20 bis 30 m/s, in das Dispersionsmedium 0,1-5,0 Gew.-% hochdisperses Siliciumdioxid, bezogen auf das Gewicht der applikationsfertigen Suspension, eingetragen werden,
- (iv) dem Dispersionsmedium als hydrophile Polymere wasserlösliche Celluloseether, vorzugsweise Hydroxyethylcellulose, in pharmazeutischer Qualität in einer Menge von 0,05 2 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der applikationsfertigen Suspension, zugesetzt werden und
- (v) dem Dispersionsmedium optional unabhängig voneinander eines oder mehrere Aromen, ein oder mehrere Süßstoffe, übliche Hilfsstoffe oder ein oder mehrere Konservierungsmittel zugesetzt werden können.
- 14. Verwendung eines Wirkstoffs des NSAID-Typs, vorzugsweise eines sauren Enolcarboxamids wie Meloxicam, zur Herstellung einer flüssigen Zubereitung des Wirkstoffs in Form einer stabilisierten Suspension mit einem Korngrößenspektrum, in dem mindestens 90% der Partikel kleiner als 50 µm sind, in einem physiologisch indifferenten Dispersionsmedium, in dem die Löslichkeit des Wirkstoffs sehr gering ist, sodaß die Suspension keinen wahrnehmbaren Eigengeschmack aufweist, für die perorale Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß die Suspension eine geringe Menge hochdisperses Siliciumdioxid zur Stabilisierung durch Ausbildung einer dreidimensionalen Siloidstruktur enthält, wobei die dreidimensionale Siloidstruktur mittels Eintragung des Siliciumdioxids in das Dispersionsmedium unter Einwirkung hoher Scherkräfte erzeugt wird, und die Suspension zusätzlich eine geringe Menge von im Dispersionsmedium löslichen hydrophilen Polymeren enthält.

Fig. 1: mikroskopisches Bild der Siloid-Struktur mit suspendiertem Meloxicam (0,5 mg/ml)

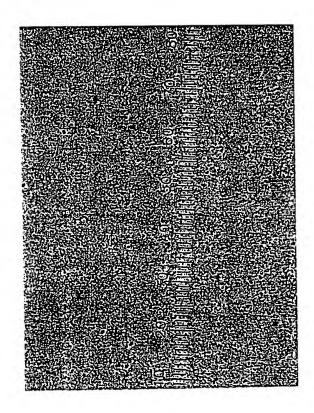


Fig. 2: mikroskopisches Bild der Siloid-Struktur mit suspendiertem Meloxicam (1,50 mg/ml)

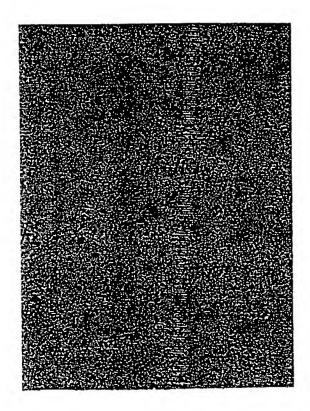


Fig. 3: mikroskopisches Bild der Siloid-Struktur mit suspendiertem Meloxicam (15,0 mg/ml)

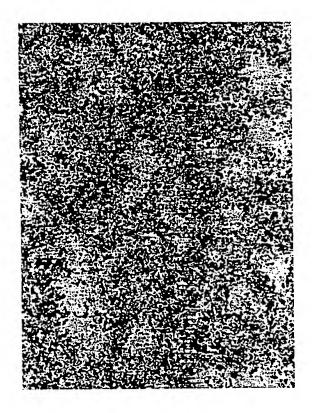
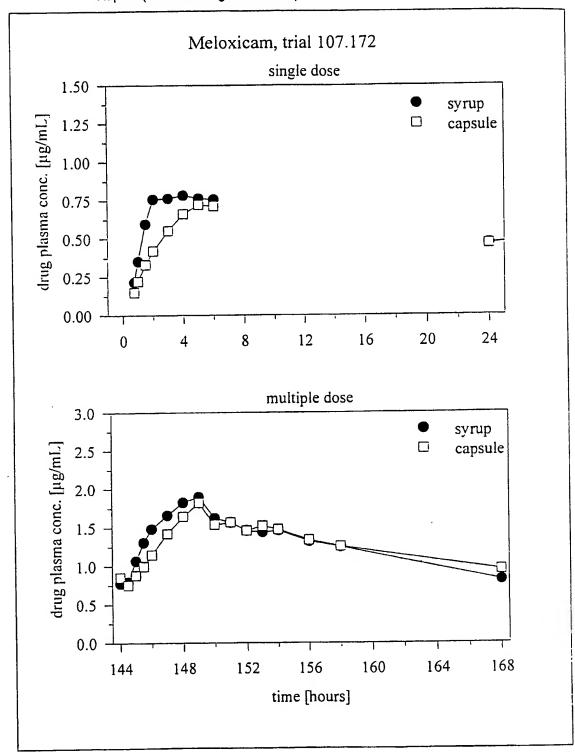


Fig. 4: Plasmaspiegel-Zeitverläufe nach p.o.-Applikation Suspension vs. Kapsel (Dosis: 15 mg Meloxicam)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

inte onal Application No PCT/EP 99/01948

	RICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/00 A61K47/02		
Assording to	International Patent Classification (IPC) or to both national classification	on and IPC	
B. FIELDS			
	cumentation searched (classification system followed by classification	symbols)	
IPC 6	A61K	·	
Documentati	ion searched other than minimum documentation to the extent that su	ch documents are included in the fields sea	arched
Electronic da	ata base consulted during the international search (name of data base	and, where practical, search terms used)	
C. DOCUME	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the rele	vant passages	Relevant to daim No.
A	EP 0 179 430 A (CHIESI FARMACEUTI S.P.A.,IT) 30 April 1986 see claims see page 6, line 22 - page 7, lin		1,3,6
А	EP 0 560 329 A (SS PHARMACEUTICAL LTD.,JP) 15 September 1993 see claims see examples	CO.	1,3,6
Α .	US 4 835 187 A (G.L.REUTER ET AL. 30 May 1989 see claims see example 2)	1,3,6
Х,Р	WO 98 17250 A (EURAND INTERNATION S.P.A.,IT) 30 April 1998 see claims	AL	1,2,6,8
Fur	ther documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed	In annex.
	ategories of cited documents :	T later document published after the inte	ernational filing date
	nent defining the general state of the art which is not idered to be of particular relevance	cited to understand the principle or the invention	eory underlying the
"E" earlier	date	"X" document of particular relevance; the cannot be considered novel or canno	t be considered to
"L" docum which citati	nent which may throw doubts on priority claim(s) or h is cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified)	involve an inventive step when the do "Y" document of particular relevance; the cannot be considered to involve an in document is combined with one or m	ocument is taken alone claimed invention eventive step when the
other	ment referring to an oral disclosure, use, exhibition or r means nent published prior to the international filing date but	ments, such combination being obvio in the art.	us to a person skilled
later	than the priority date claimed actual completion of the international search	"&" document member of the same patent Date of mailing of the international se	
	6 July 1999	12/07/1999	
	1 mailing address of the ISA	Authorized officer	<u> </u>
	European Patent Office, P.B. 5818 Patentilaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,	Scarponi, U	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

PCT/EP 99/01948

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 179430	A	30-04-1986	AT 66605 T DE 3583916 A JP 1669140 C JP 3033128 B JP 61100521 A PH 23003 A US 4824841 A	15-09-1991 02-10-1991 29-05-1992 16-05-1991 19-05-1986 24-02-1989 25-04-1989
EP 560329	Α	15-09-1993	JP 2860729 B JP 5255086 A CA 2091399 A US 5405840 A	24-02-1999 05-10-1993 11-09-1993 11-04-1995
US 4835187	A	30-05-1989	NONE	
WO 9817250	Α	30-04-1998	GB 2318511 A AU 5188798 A	29-04-1998 15-05-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte onales Aktenzeichen PCT/EP 99/01948

A. KLASSIF IPK 6	izierung des anmeldungsgegenstandes A61K9/00 A61K47/02		
Nach der Inte	ernationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassi	likation und der IPK	
	CHIERTE GEBIETE		
Recherchien IPK 6	er Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole $A61K$)	
	te aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, sowe		
Während de	r Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Nar	ne der Dateribarik Grid evil. Verwendere C	oonedgiii o
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
Kategories	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe	der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 179 430 A (CHIESI FARMACEUTIC S.P.A.,IT) 30. April 1986 siehe Ansprüche siehe Seite 6, Zeile 22 - Seite 7,		1,3,6
A	EP 0 560 329 A (SS PHARMACEUTICAL LTD.,JP) 15. September 1993 siehe Ansprüche siehe Beispiele	CO.	1,3,6
А	US 4 835 187 A (G.L.REUTER ET AL. 30. Mai 1989 siehe Ansprüche siehe Beispiel 2)	1,3,6
Х,Р	WO 98 17250 A (EURAND INTERNATION S.P.A.,IT) 30. April 1998 siehe Ansprüche	AL	1,2,6,8
	l itere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu nehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie	
"Besonde "A" Veröff- aber "E" älterer Anm "L" Veröff- sche ande soll ausg "O" Veröff eine "P" Veröff	re Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : antlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist s Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen eldedatum veröffentlicht worden ist antlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er- inen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer ren im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden der die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie elüht) ientlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung. Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht entlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	kann nicht als auf erfinderischer Tätig werden, wenn die Veröffentlichung mi Veröffentlichungen dieser Kategorie in diese Verbindung für einen Fachman: "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselbe	It worden ist und mit der ur zum Verständnis des der oder der ihr zugrundeliegenden utung; die beanspruchte Erfindung ichtung nicht als neu oder auf achtet werden utung; die beanspruchte Erfindung keit beruhend betrachtet t einer oder mehreren anderen n Verbindung gebracht wird und n naheliegend ist n Patentfamilie ist
	5. Juli 1999	Absendedatum des internationalen R	evilal di la
	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl. Fax: (-31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Scarponi, U	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte nales Aktenzeichen
PCT/EP 99/01948

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 179430	А	30-04-1986	AT 66605 T DE 3583916 A JP 1669140 C JP 3033128 B JP 61100521 A PH 23003 A US 4824841 A	15-09-1991 02-10-1991 29-05-1992 16-05-1991 19-05-1986 24-02-1989 25-04-1989
EP 560329	A	15-09-1993	JP 2860729 B JP 5255086 A CA 2091399 A US 5405840 A	24-02-1999 05-10-1993 11-09-1993 11-04-1995
US 4835187	Α	30-05-1989	KEINE	
WO 9817250	Α	30-04-1998	GB 2318511 A AU 5188798 A	29-04-1998 15-05-1998